Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m

Untersuchungen zur Behandlung des Hochdruckes mit einem Pentapyrrolidinabkömmling.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Käte Wiegand geborene Bergmann

aus Weimar

Würzburg 1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543524_0082

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m

Untersuchungen zur Behandlung des Hochdruckes mit einem Pentapyrrolidinabkömmling.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Käte Wiegand geborene Bergmann

aus Weimar

Würzburg 1955

Tag der mündl. Prüfung:
5. Okt. 1955

Referent: Privatdozent Dr. med. J. M o e l l e r

Korreferent: Professor Dr. med. E. W o l l h e i m

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

II. Methodik

III. Ergebnisse

1. Wirkung von G 5 und Vergleich mit Ansolysen.
2. Frage der Toleranzsteigerung bei G 5.
3. Nebenwirkungen von G 5 und Ansolysen.
4. Orale Wirksamkeit von G 5 und Ansolysen.
5. Fortsetzung der Therapie mit Nepresol-Serpasil (Adelphan) nach Anwendung von G 5.

IV. Besprechung

V. Zusammenfassung

VI. Abbildungen

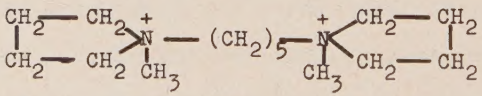
Trotz vielfältiger Bemühungen stellt die Behandlung des Hochdruckes noch immer ein im letzten ungelöstes Problem dar. Von allen Hochdruckkrankheiten kommt der essentiellen Hypertonie, die auf einer Vielzahl von Faktoren beruht, wegen ihres gehäuften Auftretens besonderes Interesse zu. Nach W o l l h e i m ist die essentielle Hypertonie "durch den Mangel an einem unter normalen Verhältnissen in reichlichen Mengen vorhandenen körpereigenen gefässerweiternden Stoff" (Depressan) bedingt.

Das Ziel jeder Hypertoniebehandlung ist die Senkung des Blutdruckes und die Vermeidung von Komplikationen (cardiovasculäre Dekompensation, Renalisierung, zentrale und periphere Gefässveränderungen). Ist eine primäre Ursache der Blutdrucksteigerung bekannt, so wird versucht, die Blutdrucksenkung durch Beseitigung bzw. Behandlung dieser Ursache zu erzielen; doch gelingt dies nur selten. Jede Blutdruckerhöhung hat die Tendenz, sich selbst in einem Circulus vitiosus zu steigern (W i l s o n und B y r o m). Dies kann durch eine Gefässerkrankung, durch Veränderungen im Bereich der Niere und durch weitere, noch nicht bekannte Faktoren geschehen. Auf diesem Wege gehen gewisse essentielle Hypertonien ziemlich rasch in maligne Verlaufsformen über, die durch eine extreme Erhöhung vor allem des diastolischen Blutdruckes und raschen Ablauf des Krankheitsgeschehens gekennzeichnet sind. Nach den bis jetzt vorliegemden Erfahrungen kann es gelingen, einen derartigen malignen Hypertonus durch Senkung des arteriellen Druckes in eine weit gutartigere Verlaufsform zu überführen (S m i r k). Alle therapeutischen Bemühungen der letzten Jahre sind daher

auf dieses Ziel gerichtet. Hierbei sind mit mehr oder weniger grossem Erfolg diätetische (natriumfreie Kost), operative und medikamentöse Behandlungsmethoden ausgearbeitet und angewendet worden. Unter der Vielzahl der zur Hochdruckbehandlung empfohlenen Medikamente erscheinen die Ganglienblocker besonders beachtenswert.

Im Jahre 1948 berichteten P a t o n und Z a i m i s über die ganglienblockierende und blutdrucksenkende Wirkung von Hexamethoniumsalzen, und 195o teilten R e s t a l l und S m i r k ermutigende Resultate bei 15 malignen Hypertonien mit. Die Behandlung mit den Hexamethoniumsalzen stösst wegen unangenehmer Nebenwirkungen und Toleranzsteigerung auf Schwierigkeiten, insbesondere dann, wenn die Behandlung über längere Zeit durchgeführt wird. G o l d s m i t h berichtete kürzlich über einen Todesfall infolge Ileus bei Hexamethoniumbehandlung.

Ein weiterer Ganglienblocker, die Substanz Pentapyrrolidin (Pentamethylene 1:5-bis-N-(N-methyl-pyrrolidinium)bitartrat), die in der Literatur auch unter der Bezeichnung M.u.B.2o5oA oder als Ansolysen bekannt ist, wurde von L i b m a n , P a i n und S l a c k synthetisiert und pharmakologisch zuerst von W i e n und M a s o n sowie von M a x w e l l und C a m p b e l l untersucht.



A n s o l y s e n

S m i r k hat ebenfalls über die günstigen blutdrucksenkenden Eigenschaften von Pentapyrrolidin berichtet. B i r k h e a d und A l l e n haben einen Vergleich von Hexamethonium und Penta -

pyrrolidin kürzlich durchgeführt. Nach ihren Untersuchungen ist das Pentapyrrolidin 3 - 5 mal wirksamer als die Hexamethoniumsalze; es sind kleinere Dosen notwendig,und die Blutdrucksenkung hält wesentlich länger an. Die Nebenwirkungen seien genau so gross oder grösser als bei der Verabreichung von Hexamethoniumsalzen. F r e i s und Mitarb. stellten dagegen nach Pentapyrrolidin geringere Nebenwirkungen fest. Die orthostatischen Erscheinungen sind bei beiden Präparaten gleich, doch soll Pentapyrrolidin peroral besser resorbierbar und wirksamer sein als Hexamethoniumsalz. Aber auch dem Pentapyrrolidin haftet der Nachteil einer Toleranzsteigerung an. Nach Pentapyrrolidin entwickelt sich eine gekreuzte Toleranz erheblichen Ausmaßes gegen Hexamethonium (M a x w e l l und C a m p b e l l).

Nach dem Vorschlag von S m i r k gelingt es, durch Zusatz von großmolekularen Substanzen und Ephedrin eine Depotwirkung der Ganglienblocker zu erreichen, die sich über 6 - 8 Stunden erstreckt. Für unsere Untersuchungen stand ein Pentapyrrolidinpräparat der Firma Pharmazell in Depotform (G 5) zur Verfügung, welches einen geringen chemischen Unterschied gegenüber Ansolysen besitzt +.

In nachstehenden Untersuchungen wird der Versuch unternommen, folgende Fragen zu klären:

1) Wirkung von G 5 und Vergleich mit Ansolysen.
2) Frage der Toleranzsteigerung bei G 5.
3) Vergleich der Nebenwirkungen von G 5 und Ansolysen.
4) Orale Wirksamkeit von G 5 und Ansolysen.
5) Fortsetzung der Therapie mit Nepresol-Serpasil (Adelphan) nach Anwendung von G 5.

+ Für Überlassung des Präparates G 5 sind wir der Firma Pharmazell zu Dank verpflichtet.

Tabelle 1 27 Hypertoniker, die mit G 5 behandelt wurden.

Nr. Name Alter Diagnose	Blutdruck mm/Hg	Harnbefund Nierenfunktion	Fundus	Bemerkungen
1. Rom. 37 J. 2895/54 maligne Hypertonie	265/14o	E + 1‰, Ubg +/+, 4-5 Leuko, 4-8 Ery, Kristalle. Rest-N 28,8 mg% Konzentration 1o24; PSP 19% Kreatininclearance 83 ccm/min.	Retinitis angiospastica	2 Wochen lang Penthonium, 4 Wochen lang Ganglio-stat-Depot mit gutem Erfolg auf Blutdruck und subj. Beschwerden. Bei Versuch mit G 5 kein Blut-druckabfall, sondern Kopfdruck, Schwindel, Brech-reiz, erst nach 4 Tagen Besserung der Neben-wirkungen.
2. Ot. 53 J. 1846/54 essent. Hypertonie	23o/155	E +1‰, Ubg(+)/+, einz. Leuko, 1 hyal. Zylinder. Rest-N 38,3 mg% Konzentration 1o28	Fundus hypertonicus I	Anschliessend gute blutdrucksenkende Wirkung von Nepresol-Serpasil. Beseitigung einer Herzin-suffizienz.
3. Eb. 55 J. 1593/54 Chron. Pyelo-nephritis	275/15o	E (+), Ubg(+)/+, o-1 Leuko, 8-1o Ery, Rest-N 39,2 mg % Konzentration 1o12.	Retinitis angiospastica	Unverträglichkeit von G 5 u. kein nennenswerter Blutdruckabfall trotz hoher Dosierung; bekam Kopfschmerzen u. Brechreiz.
4. Sa. 25 J. 16o8/54 Chron. Nephri-tis, Schwanger-sch. Nephropath.	18o/13o (26o/18o)	E + 5‰, Ubg -/+, 4-6 Leuko, 3-4 Ery, Kristalle, Epith. Rest-N 33,6 mg% Konzentration 1o29	Retinitis angiospastica	Durch Schwangerschaftsnephropathie bei der schon bestehenden chron. Nephritis kam es zu bedrohlichen Blutdrucksteigerungen bis 26o/18o mm Hg., welche mit G 5 beseitigt werden konnten. Anschließend gute blutdrucksenkende Wirkung von Nepresol-Serpasil.
5. Nic. 44 J. 2894/54 maligne Hypertonie	27o/13o	E +5‰, Ubg(+)/+, o-2 Leuko, o-1 Ery, Epith. Rest-N 48,2 mg % Konzentration 1o2o; PSP 31%	Retinitis angiostastica	6 Wochen lang Behandlung mit G 5 mit gut. Erfolg. Beseitigung aller Hochdruckbeschwerden, Besserung d. Augenhintergrundes, Rückgang d. Lungenstauung, Kleinerwerden d. Herzschattens. Dann plötzlich zentr. thrombot. Erweichung. G 5 abgesetzt. Mit Adelphan Blutdruck um 23o/14o mm Hg gehalten.
6. Wa. 57 J. 2328/54 essent. Hypertonie	27o/16o	E 1. op., Ubg -/+, o-1 Leuko, o-1 Ery. Rest-N 34,7 mg% Konzentration 1o25	Fundus hypertonicus I	Weiterbehandlung mit Nepresol-Eleblan u. Nepresol-Serpasil. Fortbestehen der Blutdrucksenkung.
7. Dr.R. 6o J. 234o/54 essent. Hypertonie	22o/14o	E +8‰, Ubg +/+, 1-3 Leuko, o-1 Ery, Kristalle. Rest-N 36,4 mg % Konzentration 1o2o	Fundus hypertonicus II	Rückgang der Herzinsuffizienz.

Fortsetzung von Tabelle 1 (Fall 8 - 14)

Nr. Name Alter Diagnose	Blutdruck mm/Hg	Harnbefund Nierenfunktion	Fundus	Bemerkungen
8. Nen. 6o J. 2896/54 Senkniere, chron.Pyelo-nephritis	175/11o	E +1,5‰, Ubg +/+, Leuko 2-3, Ery 4-8. Rest-N 4o,6 mg%, Konzentration 1o22; PSP 19%	Fundus hypertonicus I	Brechreiz, schlechte Verträglichkeit.
9. Bau. 62 J. 2312/54 essent. Hypertonie, Diabetes	27o/13o	E +2‰,Ubg -/+, Z Ø, 25-3o Leuko, 1-2 Ery. Rest-N 32,8 mg% Konzentration 1o26	Fundus hypertonicus II	Anschliessend guter blutdrucksenkender Effekt von Nepresol-Serpasil.
1o. Gä. 62 J. 863/55 chronische Nephritis	22o/15o	E +5‰,Ubg +/+, 1-2 Leuko, 2-3 Ery, Kristalle,Epith. Rest-N 37,8 mg % Konzentration 1o3o;PSP 2o% Verdünnung 1o15 Kreatininclearance 7o ccm/min.	Retinitis angiospastica	Sehr gute Verträglichkeit von G 5 bei gutem blutdrucksenkendem Effekt.Starke Nebenerscheinungen bei der peroralen Verabreichung von Ansolysen(Kollaps).Unverträglichkeit v.Nepresol-Serpasil,gute Verträglichkeit von Raupina liq.bei mässigem blutdrucksenkendem Effekt.
11. Kri. 63 J. 864/55 essent. Hypertonie	18o/1oo	E op.,Ubg +/+, 4-8 Leuko, o-1 Ery, Epith. Rest-N 32,8 Konzentration 1o25;PSP 4o%	Fundus hypertonicus I	o.B.
12. Neu. 48 J. 858/55 diencephales Hypertonie-Syndrom	195/11o	E +4‰,Ubg -/+, 3-4 Leuko 1o-12 Ery,hyal.Zyl.,Epith. Rest-N 3o,8 mg % Konzentration 1o23; PSP 12%	Fundus hypertonicus II	Teilweise paradoxer Blutdruckanstieg.
13. Mül. 47 J. 865/55 essent. Hypertonie	22o/12o	E 1.op.,Ubg -/+,o-1 Ery, Kristalle, Epith.(+). Rest-N 33,6 mg% Konzentration 1o3o; PSP 25%	Fundus hypertonicus II	o.B.
14. Mey. 65 J. 866/55 essent. Hypertonie, Polyneuritis	18o/1oo (24o/15o)	E op., Ubg -/+, 8-1o Leuko. Rest-N 39,2 mg% Konzentration 1o13	Fundus hypertonicus I	o.B.

Fortsetzung von Tabelle 1 (Fall 15- 21)

Nr. Name Alter Diagnose	Blutdruck mm/Hg	Harnbefund Nierenfunktion	Fundus	Bemerkungen
15. Hec. 26 J. 867/55 maligne Hypertonie	2oo/11o (215/145)	E +4‰, Ubg -/+, 1-2 Leuko, 6-1o Ery. Rest-N 4o,6 mg% Konzentration 1o12; PSP 8% Kreatininclearance 51 ccm/min.	Retinitis angiospastica	Anhaltender blutdrucksenkender Effekt. Besserung des Augenhintergrundes.
16. Nic. 37 J. 862/55 essent. Hypertonie	22o/13o	E Ø, Ubg (+)/+, 1-2 Leuko, Rest-N 3o,6 mg% Konzentration 1o21; PSP 2o%	Fundus hypertonicus	o.B.
17. Geu. 51 J. 859/55 essent. Hypertonie	21o/1oo	E (+), Ubg -/+, 4-6 Leuko, o-3 Ery. Rest-N 29,4 mg% Konzentration 1o26; PSP 25%	Fundus hypertonicus I	O.B.
18. Mi. 64 J. 86o/55 essent. Hypertonie	2oo/1oo (245/12o)	E Ø, Ubg -/+, Sediment o.B. Rest-N 32,2 mg% Konzentration 1o25; PSP 34%	Fundus hypertonicus II	Anschliessend guter blutdrucksenkender Effekt von Nepresol-Serpasil.
19. Pi. 42 J. 857/55 maligne Hypertonie	22o/14o (24o/15o)	E +3‰, Ubg -/+, 8-1o Leuko, 1o-15 Ery, hyal.u.gran.Zyl. Rest-N 49 mg % Konzentration 1o18.		Gute blutdrucksenkende Wirkung.
2o. He. 3o J. 1144/55 Pyelonephr. maligne Hypertonie	18o/1oo (21o/14o)	E + 1‰, Ubg -/+, 8o-1oo Leuko, 4-5 Ery. Rest-N 144 mg%, (später 36,o) Isosthenurie, PSP 5% Kreatininclearance 51 ccm/min.	Retinitis angiospastica	Mit kleinster Dosierung trotz Bettruhe guter blutdrucksenkender Effekt. Anfängliche Blutdruckspitzen nicht mehr beobachtet. Gute Ansprechbarkeit auf Nepresol-Serpasil.
21. Di. 4o J. 861/55 Hochdruck n. Schwangersch. Glaukom	2oo/13o	E neg., Ubg-/+, Sediment o.B. Rest-N 28,o mg% Konzentration 1o28; PSP 3o%	Fundus hypertonicus I	o.B.

Fortsetzung von Tabelle 1 (Fall 22 - 27)

Nr. Name Alter Diagnose	Blutdruck mm/Hg	Harnbefund Nierenfunktion	Fundus	Bemerkungen
22. Gl. 63 J. 1143/55 essent. Hypertonie	23o/13o	E op.,Ubg -/+,Sediment 1-2 Leuko Rest-N 34,7 mg% Konzentration 1o29; PSP 1o%	Fundus hypertonicus II	Beseitigung der anfänglichen Herzinsuffizienz.Anschliessend gute blutdrucksenkende Wirkung von Nepresol-Serpasil.
23. W. 41 J. 953/54 chronische Nephritis	21o/115	E +½‰,Ubg -/+,6-8 Ery. o-1 Leuko Rest-N 35,o mg% Konzentration 1o27; PSP 4o%	Fundus hypertonicus I	An 2 Tagen Versuch mit G 5.Gute Blutdrucksenkung,während mit Nepresol-Serpasil kein blutdrucksenkender Effekt erzielt wurde. Wegen Nierenschmerzen Absetzen des G 5.Desgl.schlechte Verträglichkeit von Hexamethoniumbromid.
24. Li. 56 J. 1145/55 Hypertonie b.Doppelniere	28o/16o	E +,Ubg -/+,0-1 Ery,Leuko +, einz.granul.Zylinder. Rest-N 32,2 mg % Konzentration 1o22; PSP 2o%	Fundus hypertonicus II homonyme Hemianopsie	Sehr guter Erfolg der G 5-Behandlung.Rückgang von Retinopathie und Gesichtsfeldausfall. Anschliessend gute Verträglichkeit von Adelphan.
25. Wen. 44 J. 1142/55 chronische Pyelonephritis	23o/11o	E (+), Ubg-/+, 6-8 Leuko, 1-2 Ery. Rest-N 28,o mg % Konzentration 1o19;PSP 8% Verdünnung 1oo9	Retinitis angiospastica	Anschliessend gute blutdrucksenkende Wirkung von Eleblan.
26. Wol. 57 J. 1141/55 essent. Hypertonie	2oo/15o	E(+), Ubg +/+,1-2 Leuko, o-2 Ery. Rest-N 37,6 mg% Konzentration 1o19; PSP 21%	Fundus hypertonicus I	o.B.
27. Fr. 33 J. 1417/54 Hochdruck n. Nephrektomie	15o/11o	E neg.,Ubg (+)/+,3-4 Leuko, 4-5 Ery. Rest-N 3o,6 mg% Konzentration 1o25	Fundus hypertonicus I	o.B.

Methodik

Die vorliegenden Untersuchungen wurden teils mit dem Versuchspräparat G 5 (Pharmazell), teils mit Ansolysen-retard durchgeführt. Von beiden Medikamenten wurde ein Depot-Präparat verwendet (G 5 5 %, Ansolysen 2,5 %). Eine wässerige 1%ige Lösung von G 5 wurde anfänglich in 4 Fällen gegeben. Bei 6 Patienten erfolgte die Behandlung ausserdem noch peroral mit G 5 - Tabletten. (In 3 Fällen wurde die perorale G 5 - Medikation mit Serpasiltabletten kombiniert.) In jedem Fall wurde eine Vorbeobachtungszeit eingehalten.

Es handelt sich um 27 Hypertoniker im Alter von 25 bis 65 Jahren,(12 mit essentieller Hypertonie; 1 mit Hochdruck, welcher in der Schwangerschaft aufgetreten war; 1 mit Hochdruck bei einseitiger Doppelniere; 5 mit maligner Hypertonie; 3 mit chronischer Nephritis; 4 mit chronischer Pyelonephritis; eine Patientin mit Hochdruck nach Nephrektomie). (Tabelle 1) Unter maligner Hypertonie wurden diejenigen Fälle verstanden, deren diastolischer Blutdruck über 13o mm Hg lag und die eine Retinitis angiospastica sowie eine kurze Anamnese aufwiesen. Während des Klinikaufenthaltes erhielten die Kranken kochsalzfreie Kost und unter der Behandlung mit Ganglienblockern keine weiteren Medikamente; lediglich die bereits begonnene Digitalisierung wurde in 2 Fällen fortgesetzt. Die Präparate wurden intramuskulär in den Oberschenkel 1 - 2 mal täglich injiziert; zur genauen Dosierung war eine Tuberkulinspritze notwendig. Schmerzhaftigkeit der Injektionen wurde nie beobachtet. Die Blutdruckmessung erfolgte tagsüber im Abstand von 1o - 6o Min. mit Quecksilberapparaten jeweils am gleichen Arm. Bei entsprechendem Allgemeinzustand liessen wir die Patienten aufstehen und

Tabelle 2 Ausmaß der Blutdrucksenkung bei G 5 i.m.

Fall (Nr. und Diagnose *)	RR mm Hg				Menge /Tag/mg	Tage
	Vorperiode		Behandlungsperiode			
			vor Inj.	nach Inj.		
	max.	min.	max.	min.		
1. M.H.	265/14o	2o5/125	26o/16o	225/15o	15	1
2. E.H.	25o/16o	2oo/13o	25o/16o	1o5/ 9o	1o-5o	3
3. Chr.Pyelon.	275/15o	2oo/ 9o	23o/13o	16o/1oo	15-7o	3
4. Chr.Nephr.	18o/13o	17o/13o	26o/18o	1o5/ 7o	15-19o	13
5. M.H.	3oo/21o	26o/14o	28o/16o	1o5/ 75	3o-18o	44
6. E.H.	27o/16o	195/115	23o/13o	115/ 75	25-5o	21
7. E.H.	23o/135	22o/14o	23o/135	15o/1oo	25-5o	5
8. Chr.Pyelon.	21o/12o	175/11o	18o/11o	135/1oo	25	1
9. E.H.	27o/13o	195/ 95	255/12o	9o/ 5o	2o	7
1o. Chr.Nephr.	22o/15o	2oo/125	24o/15o	145/1oo	2o-55	12
11. E.H.	21o/11o	18o/1oo	23o/115	13o/ 8o	2o-5o	14
12. **)	23o/13o	185/12o	23o/13o	15o/11o	1o-25	16
13. E.H.	22o/12o	15o/1o5	185/11o	1o5/ 7o	1o-2o	5
14. E.H.	25o/15o	18o/1oo	22o/135	145/1o5	2o	2
15. M.H.	225/14o	195/125	225/125	1o5/ 75	1o-2o	13
16. E.H.	22o/13o	17o/11o	195/115	125/1oo	8 -1o	6
17. E.H.	21o/1oo	175/ 95	215/11o	12o/ 8o	8 -2o	9
18. E.H.	245/12o	18o/1oo	2oo/11o	8o/ 5o	1o	4
19. M.H.	24o/15o	195/14o	23o/15o	15o/13o	1o-3o	19
2o. Chr.Pyelon. M.H.	21o/14o	1 o/ 85	245/15o	13o/1oo	5 -1o	17
21. H.u.Grav.	2oo/13o	16o/12o	185/115	13o/1o5	5 -15	9
22. E.H.	23o/13o	19o/ 8o	245/145	15o/ 9o	5 -15	1o
23. Chr.Nephr.	21o/115	19o/11o	18o/12o	14o/ 9o	5 -1o	2
24. H.Doppeln.	28o/16o	21o/14o	225/13o	12o/ 7o	5 -15	18
25. Chr.Pyelon.	23o/13o	19o/13o	185/11o	15o/ 95	5 -15	6
26. E.H.	2oo/15o	19o/125	19o/125	115/ 8o	6 -2o	11
27. H.n.Nephr.	165/1oo	14o/ 95	165/115	9o/ 75	1o-2o	3

*) E.H. : Essentielle Hypertonie
M.H. : Maligne Hypertonie
Chr.Nephr. : Chronische Nephritis
Chr.Pyelon. : Chronische Pyelonephritis
H.n.Grav. : Hypertonie nach Gravidität
**)Diencephales Hypertoniesyndrom (PAGE)

herumlaufen oder benutzten kippbare Liegestühle. In diesen Liegestühlen konnten die Kranken durch Verstellen des Kipp - winkels die für sie angenehmste Lage herstellen. Das Ausmaß der Blutdrucksenkung wurde nach dem subjektiven Befinden gesteuert. Bei bettlägerigen Patienten wurde nach der Injektion die Rückenlehne des Bettes hochgestellt, sodass sitzende Haltung eingenommen wurde. Die Kranken konnten orthostatische Erscheinungen sofort selbst beseitigen, indem sie sich setzten oder legten. Die Änderung der Körperhaltung und damit auch das Ausmaß der Blutdrucksenkung richtete sich also nach dem sub - jektiven Befinden der Patienten.

Vor der Behandlung mit Ganglienblockern wurde eine eingehende klinische Untersuchung vorgenommen, die Nierenfunktion geprüft und der Augenhintergrund untersucht (Tabelle 1). In den meisten Fällen wurde ausser dem V o l h a r d' schen Verdünnungs- und Konzentrationsversuch auch die Phenolrotausscheidung im Urin nach M o e l l e r und B e d ö bestimmt. Bei der Bezeichnung der Augenhintergrundveränderungen wurde die von T h i e l vorgeschlagene Einteilung gewählt.

E r g e b n i s s e

1. Wirkung von G 5 und Vergleich mit Ansolysen.

Das von uns verwendete Pentapyrrolidinpräparat (G 5) wirkt ebenso wie Ansolysen hemmend auf die sympathischen und para - sympathischen Ganglien. Es kommt fast immer zu einer Senkung des Blutdruckes. Aus Tabelle 2 ist das Ausmass der Blutdrucksenkung unter der jeweiligen Dosis zu ersehen. Die Wirkung des Präparates

Tabelle 3

Nebenwirkungen
bei G 5 oder Ansolysen intramuskulär.

Nebenwirkung	G 5 27 Patienten	Ansolysen 5 Patienten
Orthostatische Erscheinungen	13	3
Sehstörungen (Akkomodationsschwäche)	2	4
Trockenheit im Mund	6	5
Appetitlosigkeit	0	0
Verstopfung (trotz Laxantien)	1	2
Diarrhoe	0	0
Brechreiz, Erbrechen	4	1
Wasserretention	0	0
Kopfschmerzen	5	2
Stenocardie	5	1
Rest-N-Steigerung	2	0
Paradoxer Blutdruckanstieg	2	0

war bereits nach 2o - 3o Min. zu beobachten und in den meisten Fällen nach 2 Stunden am Stärksten ausgeprägt, um dann in den folgenden 2 - 3 Stunden allmählich abzuklingen (Abb.1, 2 u. 3). In einzelnen Fällen konnten wir eine deutliche Blutdrucksenkung bis zu 12 Stunden nach einmaliger Injektion von G 5 feststellen (Abb. 1 u. 5; Fall 2o, 24). Voraussetzung für einen optimalen Effekt war aufrechte Körperhaltung. Die Wirkung wurde auch nicht verringert, wenn die Patienten zwischendurch für kurze Zeit horizontale Körperhaltung einnahmen.

Vergleicht man die Wirkung von G 5 - depot und Ansolysen - retard, so ist nach Ansolysen bei gleicher Dosierung beider Präparate ein brüskerer Abfall und schnellerer Wiederanstieg des Blutdruckes bei kürzerer Dauer der Blutdrucksenkung zu beobachten. Nach Injektionen von G 5 verlief die Kurve des abfallenden Blutdruckes weniger steil, die Blutdrucksenkung hielt jedoch länger an. Nach G 5 war die Senkung des diastolischen Blutdruckes ausgeprägter als nach Ansolysen (Abb. 1 u. 2).

2. Frage der Toleranzsteigerung bei G 5.

Die Steigerung der Toleranz ist bei Ansolysen sowie bei Hexamethoniumsalzen bekannt (S m i r k). Wie aus Abbildung 3 , 4 und 5 hervorgeht ist, ebenso wie bei allen anderen Patienten, keine Steigerung der Toleranz im Verlauf der Behandlung mit G 5 nachzuweisen. Um den gewünschten blutdrucksenkenden Effekt zu erzielen, war es nicht nötig, 2 - 4 Wochen nach Beginn der Therapie höher zu dosieren als in den ersten Tagen der Behandlung.

3. Nebenwirkungen von G 5 und Ansolysen.

Bei der Anwendung von G 5 wie auch von Ansolysen sind ge -

wisse Nebenwirkungen zu beobachten, die durch die Hemmung der sympathischen und parasympathischen Ganglien erklärt werden. Aus früheren Untersuchungen war uns bekannt, dass diese unerwünschten Nebenerscheinungen durch Prostigminpräparate (Mestinon) günstig zu beeinflussen sind. Um ein möglichst klares Bild von dem Ausmass der in Tabelle 3 aufgeführten Nebenerscheinungen zu erhalten, wurde bei den vorliegenden Untersuchungen bewusst darauf verzichtet, die Nebenwirkungen medikamentös anzugehen.

Orthostatische Störungen (Schwindelgefühl, Kollaps) treten dann auf, wenn nach Injektion des Präparates der Blutdruck im Stehen zu weit absinkt. Der Blutdruck steigt im allgemeinen sofort wieder an, wenn sich der Patient flach hinlegt. Orthostatische Schwäche wurde nicht nur bei hypotonen Blutdruckwerten beobachtet. Sie trat manchmal bereits bei Werten um 14o/1oo mm Hg auf - unabhängig vom Ausgangswert - und wurde nach G 5 bei 13 von 27 Patienten und nach Ansolysen bei 3 von 5 Patienten beobachtet. Es kann im einzelnen Fall nicht sicher angegeben werden, bei welchem Blutdruckwert diese Nebenwirkung auftritt; man muss sich überwiegend nach dem Befinden des Patienten richten. Zu Beginn der Behandlung werden abrupte Blutdrucksenkungen besonders schlecht vertragen. Orthostatische Störungen waren bei gleicher Dosierung nach Ansolysen deutlich stärker vorhanden als nach G 5, und das Schwindelgefühl hielt nach Ansolysen längere Zeit an, selbst wenn sitzende oder liegende Körperhaltung eingenommen wurde.

Sehstörungen traten in Form von Akkomodationsschwäche infolge Hemmung des Parasympathikus auf. Wir fanden sie unter der G 5 - Behandlung nur bei 2 Patienten, während 4 von 5 Patienten, die Ansolysen erhielten, erhebliche Störungen der Akkomodation angaben.

Trockenheit im Mund, ebenfalls durch Lähmung des Parasympathicus bedingt, wurde von 6 der 27 mit G 5 behandelten Patienten als unangenehm empfunden und war immer nur anfänglich vorhanden; sie führte in keinem Fall zu Appetitlosigkeit. Alle mit Ansolysen behandelten Patienten klagten über Trockenheit im Mund, die länger anhielt als beim G 5.

Gegen Verstopfung gaben wir mild wirkende Laxantien, um einer Darmträgheit vorzubeugen. Trotzdem kam es bei einer Patientin mit malignem Hochdruck und chronischer Pyelonephritis zu Obstipation. Erschwerend wirkte wahrscheinlich, daß die Patientin wegen einer Lähmung beider Beine infolge einer Polyneuritis bettlägerig war (Fall 2o). Die gleiche Patientin war auch nach Injektionen von Ansolysen obstipiert, sodass stärker wirkende Laxantien gegeben werden mussten. - Eine Patientin mit chronischer Glomerulonephritis litt an Obstipation nach peroralen Gaben von Ansolysen (Fall 1o); nach Ansolysen-Injektionen trat zwar keine Verstopfung, aber erhebliche Trockenheit im Mund auf. Die Ob - stipation nach peroralen Ansolysengaben führte zu vermehrter, unkontrollierbarer Resorption dieses Medikamentes, und es kam schliesslich am 6. Tag der peroralen Medikation nach insgesamt 75o mg Ansolysen zu einem schweren Kollaps, bei dem der Blut - druck auf nicht messbare Werte absank, sodass periphere Kreislaufmittel gegeben werden mussten. Es trat Erbrechen auf, das 2 Tage lang anhielt. Der Blutdruck zeigte nach 24 Stunden noch hypotone Werte, und es kam zu einem geringen Anstieg des Rest-N (Abb. 6).

Diarrhoen wurden von uns in keinem Fall beobachtet.
Brechreiz und Druck in der Magengegend wurden nach Injektionen

von G 5 in 3 Fällen angegeben; diese unangenehmen Sensationen gingen jedoch schnell vorüber, ohne dass sie Ursache für Appetitlosigkeit wurden. Lediglich in oben geschildertem Fall 1o kam es nach peroralen Ansolysengaben zu Erbrechen. Nach Ansolyseninjektionen klagte eine Patientin über Brechreiz.

Wasserretention wurde von uns unter der Behandlung mit G 5 bzw. Ansolysen nicht beobachtet, während G i f f o r d , A l l e n u. B i r k h e a d sowie R ø n n o v-J e n s s e n über Hemmung der Diurese bei der Anwendung von Pentapyrrolidin berichten. Nach den Mitteilungen von S m i r k soll auch nach Hexamethonium - bromid gelegentlich Flüssigkeit retiniert werden.

Kopfschmerzen und Stenocardie sind verhältnismässig häufige und unangenehme Nebenwirkungen dieser Therapie und wurden jeweils von 5 Patienten der 27 mit G 5 behandelten angegeben. Im allgemeinen treten diese Beschwerden nur in den ersten Tagen der Behandlung auf. Von den 5 Ansolysenpatienten klagten 2 über Kopfschmerzen, nur einer gab stenocardische Beschwerden an.

Ein Anstieg des Rest-N wurde nach G 5 -Injektionen in 2 Fällen beobachtet. Die eine Patientin (Fall 15) hatte einen malignen Hochdruck, welcher sehr gut auf die Injektionen ansprach. Am 5. Tag der Behandlung stieg der Rest-N von 3o,8 mg% auf 51,8 mg% an. Es waren bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt 5o mg G 5 verabreicht worden. Im Laufe der folgenden 6 Wochen war der Rest-N immer leicht erhöht, stieg aber nie über 58 mg%; die Patientin fühlte sich subjektiv sehr wohl. Sie wurde insgesamt 13 Tage mit 1o-2o mg G 5/Tag behandelt. Ob die G 5 - Medikation für den Anstieg des Rest-N verantwortlich gemacht werden kann, ist nicht sicher zu beurteilen, denn etwa 3 Wochen lang wurde G 5 weggelassen, ohne dass der Rest-N sich änderte. Am Nierenbeckenkelchsystem dieser Patientin war röntgeno-

ologisch, ausser einer angedeuteten Zweiteilung beider Nierenbecken, kein pathologischer Befund zu erheben. Auch für eine Pyelonephritis fand sich klinisch kein genügender Anhalt, so - dass ein Gegenargument für den Zusammenhang der Rest-N-Erhöhung mit der G 5 - Behandlung nicht erbracht werden konnte.

Die zweite Patientin (Fall 12), bei der wir eine Rest-N-Steigerung nach G 5 - Injektionen beobachteten, bot das Bild eines diencephalen Hypertoniesyndroms (P a g e). Über 16 Tage wurden je 25 mg G 5 intramuskulär verabfolgt. An 5 Tagen reagierte die Patientin zunächst mit einem primären paradoxen Blutdruckanstieg, während sekundär eine Blutdrucksenkung zu beobachten war. (Abb.7) Die Blutdrucksenkung wurde immer gut vertragen; dagegen stellten sich bei den primären Blutdruckanstiegen stets erhebliche Be - schwerden ein. Das Medikament wurde dann abgesetzt. Am 11. Tag der Behandlung betrug der Rest-N noch 3o,8 mg%, stieg am 16. Tag auf 63 mg% an und fiel 5 Tage später auf 35,2 mg% ab. Die eigentliche Ursache für die vorübergehende Rest-N-Erhöhung konnte in beiden Fällen nicht sicher geklärt werden.

Bei Fall 1 blieb bei einem Test-Versuch mit 15 mg G 5 i.m. die erwünschte Blutdrucksenkung vollständig aus, der diastolische Blutdruck stieg an (Ausgangswert 26o/16o mm Hg, nach 1o Min. 25o/15o mm Hg, nach 2o Min. im Liegen 255/18o mm Hg, nach 45 Min. im Liegen 225/15o mm Hg). Es handelte sich um eine 37 Jahre alte Patientin mit malignem Hochdruck, die vorher von uns 2 Wochen lang mit Penthoniumtabletten und 4 Wochen lang mit Gangliostat-depot (Hexamethoniumbromid) behandelt worden war und sich unter dieser Therapie wohl gefühlt hatte. Nach obigem Testversuch mit 15 mg G 5 i.m. traten Kopfdruck, Schwindel, Brechreiz und Steno-

cardie auf. Diese Unverträglichkeitserscheinungen hielten 4 Tage lang an.

Eine 44 Jahre alte Frau mit malignem Hochdruck wurde 44 Tage lang mit G 5 i.m. behandelt (Fall 5). Die Tagesdosis war am Anfang der Behandlung sehr hoch und betrug bis zu 180 mg; später wurden 25 - 50 mg/die gegeben. Bei dieser Patientin konnte völlige Beseitigung der sehr erheblichen Hochdruckbeschwerden erreicht werden. Objektiv wurden Rückgang der Lungenstauung, Verkleinerung des Herzschattens und Besserung der Retinitis angiospastica beobachtet. Nach 44-tägiger Behandlung trat plötzlich eine halbseitige Hyperästhesie ohne sonstige neurologische Ausfälle auf. Es wurde eine cerebrale Thrombose angenommen und G 5 sofort abgesetzt. Die Sensibilitätsstörungen bildeten sich in der Folgezeit allmählich zurück, um nach 2 Wochen bei neuerlichem Versuch mit 30 mg G 5 erneut - allerdings weniger intensiv - aufzutreten. Nach den Angaben von S m i r k bilden frische Gehirn- oder Coronarthrombosen eine Kontraindikation für die Behandlung mit Ganglienblockern. Erst 6 Wochen nach einem cerebralen Insult sollte eine blutdrucksenkende Therapie wieder begonnen werden.

4. Orale Wirksamkeit von G 5 und Ansolysen.

Die orale Anwendung von Ganglienblockern hat gegenüber der parenteralen Applikation von vornherein den Nachteil, daß man, selbst bei genauer Dosierung, keine zuverlässige Kontrolle über die Resorption hat. Wie aus Abb. 6 und dem oben Dargelegten ersichtlich ist, kann es bei Obstipation zu einer Kumulation und schliesslich zu unerwünschtem Kollaps kommen. Bei einem weiteren

Fall (Abb.8) sahen wir unter der Behandlung mit Ansolysentabletten zwar befriedigende Blutdrucksenkung, jedoch waren die Nebenwirkungen wie Trockenheit im Mund und Sehstörungen so erheblich, dass die Medikation nach 1o Tagen abgebrochen werden musste. Die Tagesmenge betrug bis zu 5oo mg Ansolysen per os.

Unter peroraler Behandlung mit G 5 konnten wir keinen sicheren blutdrucksenkenden Effekt erzielen, wie aus Abb. 9 hervorgeht.

5. Fortsetzung der Therapie mit Nepresol-Serpasil (Adelphan) nach Anwendung von G 5.

Ambulant wurde die Therapie mit G 5 bei den vorliegenden Fällen nicht fortgesetzt. 2o Patienten erhielten anschliessend an G 5 ein Kombinationspräparat aus Nepresol und Serpasil (Adelphan) (1o mg Nepresol und o,1 mg Serpasil pro Tablette).Nach der Vorbehandlung mit G 5 war die Ansprechbarkeit auf Adelphan auffallend gut.

Besonders hervorzuheben ist Fall 2o (Abb. 1o), eine 3o Jahre alte Patientin, die mit einer malignen Hypertonie und chronischer Pyelonephritis mit schwerer Niereninsuffizienz in moribundem Zustand zur Klinikaufnahme kam. Vier Wochen nach Abklingen der Uraemie wurde die Behandlung mit G 5 (und später vergleichsweise Ansolysen) begonnen und insgesamt 24 Tage lang durchgeführt. Die durchschnittlichen Blutdruckwerte lagen während dieser Behandlung um etwa 3o mm Hg niedriger als in den vorangegangenen 4 Wochen, in denen keine medikamentöse Hochdrucktherapie erfolgte. Unter der anschliessenden Therapie mit Adelphan konnte der Blutdruck weiterhin auf diesem Niveau gehalten werden (Abb.1o).

Eine 63-jährige Patientin mit cardiovasculär dekompensierter essentieller Hypertonie (Fall 22) erhielt neben der vorher begonnenen Digitalisbehandlung an insgesamt lo Tagen je 5 - 15 mg G 5 i.m. Bereits am 5. Tag der Behandlung mit G 5 war die Patientin cardiovasculär kompensiert. Blutdrucksenkung und Wohlbefinden hielten auch an, als die Therapie in den letzten 3 Wochen des Klinikaufenthaltes auf Adelphan p.o. (3 Tabl./ Tag) umgestellt wurde.

Ein weiterer günstiger therapeutischer Effekt zeigte sich bei einer 56 Jahre alten Frau, deren Krankengeschichte kurz skizziert werden soll (Fall 24) :

F.A.: Mutter am Schlaganfall gestorben.
E.A.: Als Kind Scharlach, Masern, Diphtherie, Keuchhusten, Mumps; später nie ernstlich krank gewesen. - Menopause mit 53 Jahren. - Seit 3 Jahren sei ein hoher Blutdruck bekannt, seitdem typische Hochdruckbeschwerden. Vor 2 Jahren apoplektischer Insult, dessen Erscheinungen sich völlig zurückbildeten.-
Am Tag der Klinikaufnahme plötzlich aus vollem Wohlbefinden Gesichtsfeldausfall. - Die Untersuchung ergab eine ausgeprägte linksseitige homonyme Hemianopsie; Fundus hypertonicus II. RR 26o/13o mm Hg bis 28o/16o mm Hg, Venendruck 9o mm H_2O, Kreislaufzeit 12 sec. (Decholinmethode). Cor nach beiden Seiten verbreitert, Stauungslunge. - Urin: E +, Ubg -/+, Z Ø, Sediment: o-1 Ery, Leuko +, einz. granulierte Zylinder.
Konzentration: 1o22; Phenolrotausscheidung 2o%; Rest-N 32,2 mg%.
BSG 5:11 mm n.W.
Die Röntgenuntersuchung ergab caudale Dystopie mässigen Grades beider Nieren, Kantenstellung der linken Niere, Doppelniere links, plumpes Nierenbecken rechts, plumper mittlerer und caudaler Kelch links.
Cystoskopie: Links 2 Ostien sichtbar, wobei lediglich aus einem Ureterostium Indigocarmin entleert wird (nach 6 minuten). Aus dem 2. linken Ostium wird nur wenig trüber Urin entleert. Blau - ausscheidung rechts nach 7 Min. in kräftigem Strahl. Blasenschleimhaut o.B.

Diagnose: Hypertonie bei linksseitiger Doppelniere, Zustand nach apoplektischem Insult.

Behandlung und Verlauf: Zunächst Euphyllin, kochsalzfreie Kost und Reistage. Blutdruck zwischen 28o/16o und 22o/13o mm Hg. 2 Wochen später Behandlung mit G 5-depot i.m., 5-15 mg täglich,

18 Tage lang. Während dieser Therapie erreichte der Blutdruck nur in den ersten 5 Tagen Werte von 225/13o mm Hg, in den folgenden 13 Tagen stieg er nicht über 19o/1oo mm Hg an und konnte mit 4 Adelphantabletten täglich auf diesem Niveau gehalten werden. Die linksseitige homonyme Hemianopsie, die Albuminurie und der pathologische Harnsedimentbefund bildeten sich zurück; die Patientin konnte beschwerdefrei aus der Klinik entlassen werden.

Ein 57 Jahre alter Patient mit essentiellem Hochdruck (Fall 6), der unter erheblichen Hypertoniebeschwerden litt, wurde 21 Tage lang mit G 5 - Injektionen (25-5o mg täglich) behandelt. Es konnte dadurch völlige Beschwerdefreiheit erzielt werden. In diesem Fall wurde zur peroralen Weiterbehandlung Nepresol mit Eleblan (Veratrum album) in einer Dosierung von je 2 mal 1 Tablette täglich kombiniert und der Blutdruck tagsüber zweistündlich ge - messen. Der systolische Druck sank um 3o - 4o mm Hg. Die Blutdruckwerte während der Injektionsbehandlung sind aus Abb. 4 ersichtlich. Sie lagen unter der Therapie mit Nepresol-Eleblan - Tabletten zwischen 195/11o und 15o/95 mm Hg, während in der 9-tägigen Vorbeobachtungszeit mit 27o/16o - 195/115 mm Hg wesentlich höhere Werte bestanden. Die ambulante Weiterbehandlung wurde bei diesem Patienten mit Nepresol-Serpasil bei gleichbleibendem Blutdruck fortgesetzt. Beschwerdefreiheit und Blutdruck - senkung hielten auch nach der Entlassung an.

B e s p r e c h u n g

Bei der medikamentösen Behandlung des Hochdruckes kommt unter den zahlreichen blutdrucksenkenden Substanzen den Ganglien-

blockern eine wesentliche Bedeutung zu.

Das Hauptanwendungsgebiet der Ganglienblocker stellen die malignen Hypertonien dar, die auf diese Weise, vorwiegend im Anfangsstadium, in eine gutartigere Verlaufsform überführt werden können (S m i r k).

Zu den vorliegenden Untersuchungen wurde bei 27 Hyper - tonikern (5 Pat. mit maligner Hypertonie; 12 Pat. mit essentieller Hypertonie; 1 Pat. mit Hochdruck, der in der Schwangerschaft aufgetreten war; 1 Pat. mit Hochdruck bei einseitiger Doppelniere; 3 Pat. mit chronischer Glomerulonephritis; 4 Pat. mit chronischer Pyelonephritis; 1 Pat. mit Hochdruck nach Nephrektomie) ein Pentapyrrolidinpräparat der Firma Pharma - zell (G 5) angewendet, das chemisch einen geringen Unterschied gegenüber Ansolysen (Pentamethylene-1:5-bis-N-(N-methyl-pyrrolidinium)bitartrat) besitzt. Nach unseren Untersuchungsergebnissen fand sich bei den mit dem Ganglienblocker G 5 behandelten Patienten eine wesentliche Besserung des klinischen Bildes (Blutdrucksenkung, Rückgang von cardiovasculären Dekompensationserschei - nungen, Besserung des Augenhintergrundbefundes). Eine Patientin mit ausgeprägtem malignem Hochdruck, die 6 Wochen lang mit G 5 behandelt wurde, zeigte zunächst eine befriedigende Besserung der klinischen Befunde und des Allgemeinbefindens; nach Absetzen des G 5 hielt sich der anfangs bis auf 3oo/21o mm Hg erhöhte Blutdruck unter der Weiterbehandlung mit Nepresol-Serpasil um 23o/135 mm Hg. Etwa 3 Monate später trat eine erhebliche Ver - schlechterung des Leidens auf, nachdem Patientin nach der Klinikentlassung wegen Umsiedlung sich einer weiteren Hochdrucktherapie entzogen hatte..(Fall 5). Bei 2 Patienten mit beginnendem malignem

Hochdruck (Fall 15 u. 2o) blieb der Blutdruck nach 13-bzw. 17-tägiger Behandlung mit G 5 und Fortsetzung der Therapie mit Nepresol-Serpasil bei Besserung des klinischen Bildes und des subjektiven Befindens auf einem Niveau um 15o/1oo mm Hg. Bei einer weiteren Patientin mit maligner Hypertonie (Fall 1), die 2 Wochen lang mit Penthonium und 4 Wochen lang mit Hexamethoniumbromid (Gangliostat) behandelt wurde und unter dieser Therapie Blutdrucksenkung und Besserung der klinischen Befunde und des subjektiven Befindens aufwies, bestand eine Unverträglichkeit gegenüber G 5, wie ein Testversuch ergab.

Die Ansprechbarkeit auf G 5 bei den von uns behandelten essentiellen Hypertonikern war in jedem Fall sehr gut, besonders auch dann, wenn eine cardiovasculäre Dekompensation bestand. Es ist eine relativ geringe Dosierung von 5-1o mg/Tag notwendig, um signifikante Blutdrucksenkungen hervorzurufen.

Obwohl nur wenige Patienten mit Hypertonie bei chronischer Pyelonephritis mit G 5 behandelt wurden, haben wir den Eindruck gewonnen, dass in diesen Fällen eine schlechtere Verträglichkeit besteht, die uns in 2 Fällen zum Absetzen des Präparates veranlasste. Bei chronischer Glomerulonephritis scheint die Verträglichkeit besser zu sein.

Beim Vergleich der blutdrucksenkenden Wirkung von G 5 und Ansolysen kommen wir zu folgendem Ergebnis: Die Blutdrucksenkung ist nach G 5 etwas geringer ausgeprägt als nach Ansolysen, obwohl in beiden Fällen ein Depotpräparat bei gleicher Dosierung verwendet wurde. Die Dauer der Blutdrucksenkung und der Abfall des diastolischen Druckes ist nach G 5 ausgeprägter als nach Ansolysen (Abb. 1 u. 2). Die Wirkung beginnt bei beiden Präparaten

2o - 3o Min. nach der Injektion; sie ist bei G 5 nach 2 Stunden am ausgeprägtesten und klingt in den folgenden 2 - 3 Stunden langsam ab. In einzelnen Fällen hielt die Blutdrucksenkung bis zu 12 Stunden an (Abb. 1 u.5).

Eine besonders wichtige Frage schien, vor allen Dingen im Hinblick auf die bisherigen Untersuchungen bei der Anwendung von Ansolysen, die Toleranzsteigerung gegenüber G 5 zu sein. Nach den Untersuchungen von S m i r k entwickelt sich beim Ansolysen im Laufe der ersten 3 Wochen der Behandlung eine Toleranzsteigerung. Nach unseren Untersuchungen wurde eine Steigerung der Toleranz in keinem Fall beobachtet. Wie man aus Abb. 3 entnehmen kann, ist die blutdrucksenkende Wirkung mit 4o mg G 5 am 44. Behandlungstag noch deutlicher ausgeprägt, als die Blutdrucksenkung am 1. und 8. Behandlungstag mit 5o mg i.m. Entsprechendes ist aus Abb. 4 u. 5 zu ersehen. Im Laufe der Behandlung lag bei den meisten Patienten auch der morgendliche vor der Injektion gemessene Blutdruckwert niedriger als zu Beginn der Therapie.

Von wesentlicher Bedeutung bei der Behandlung mit Ganglienblockern ist das Auftreten von Nebenwirkungen. Von M o e l l e r wurde bereits bei der Therapie der progressiven Sklerodermie mit Gangliostat (Hexamethoniumbromid) darauf hingewiesen, dass durch Prostigmin und prostigminähnliche Präparate wie Mestinon die Blockierung des Parasympathicus abgeschwächt werden kann und damit die Nebenwirkungen verringert werden können. Auf die zusätzliche Verabreichung von Prostigminpräparaten haben wir verzichtet, um das Ausmass der Nebenwirkungen zu prüfen. In Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen aufgeführt und mit denen bei Ansolysen

verglichen. Das Auftreten von orthostatischen Störungen liegt im Wesen der Therapie begründet und ist eine Frage der Dosierung, die so gewählt werden sollte, dass orthostatische Erscheinungen ausbleiben und der Patient sich wohl fühlt. Zu brüskes Absinken des Blutdruckes in den ersten Tagen der Behandlung wird besonders bei malignen Hypertonien schlecht vertragen. Die orthostatischen Erscheinungen waren nach Ansolysen i.m. ausgeprägter als nach G 5 i.m. und liessen sich durch Veränderung der Körperhaltung bei G 5 schneller beseitigen als beim Ansolysen. Kippbare Liegestühle, in denen die Patienten selbst durch Änderung des Kipp - winkels die für sie angenehmste Körperhaltung einstellen konnten, haben sich als sehr zweckmässig erwiesen. Sehstörungen im Form von Akkomodationsschwäche traten nach G 5 nur in 2 Fällen auf, während 4 von 5 mit Ansolysen behandelten Patienten erhebliche Störungen der Akkomodation angaben. Hemmung der Speichelsekretion (Trockenheit im Mund) wurde bei der Behandlung mit Ansolysen von allen Patienten als sehr unangenehm empfunden, während Trockenheit im Mund nach G 5 von 6 Patienten immer nur für kurze Zeit nach den Injektionen beobachtet wurde. In keinem Fall wurde nach G 5 und Ansolysen Anorexie geklagt. Darmträgheit und daraus resultierende Obstipation können mit Laxantien leicht behoben werden; wir haben bei der intramuskulären Anwendung keinen ernstlichen Zwischenfall gesehen. Ein leichter Brechreiz trat in wenigen Fällen kurz nach der Injektion von G 5 auf, ging aber sehr schnell vorüber. Die von G i f f o r d , A l l e n u. B i r k h e a d sowie von R ø n n o v - J e s s e n bei hoher Dosierung von Pentapyrrolidin beobachtete Wasserretention konnte von uns nicht festgestellt werden. Kopfschmerzen und Stenocardie sind in den

ersten Behandlungstagen bei beiden Medikamenten verhältnis - mässig häufige Nebenwirkungen. Myocardinfarkte wurden nicht beobachtet; bei einer Patientin mit maligner Hypertonie (Fall 5) kam es nach 6-wöchiger Behandlung mit G 5 zu einer halbseitigen Hyperästhesie, als deren Ursache zentrale thrombotische Erweichung angenommen wurde. Rest-N-Steigerung sahen wir unter der G 5 - Behandlung in 2 Fällen, ohne dass eine eindeutige Er - klärung für den vorübergehenden Anstieg des Reststickstoffes erbracht werden konnte. In einem Fall, bei dem wahrscheinlich das von P a g e so genannte diencephale Hypertoniesyndrom vorlag, musste G 5 wegen paradoxer Blutdrucksteigerung abge - setzt werden (Abb. 7).

Bezüglich der Nebenwirkungen kann abschliessend gesagt werden, dass diese nach der Anwendung von Ansolysen stärker in Er - scheinung traten als nach G 5.

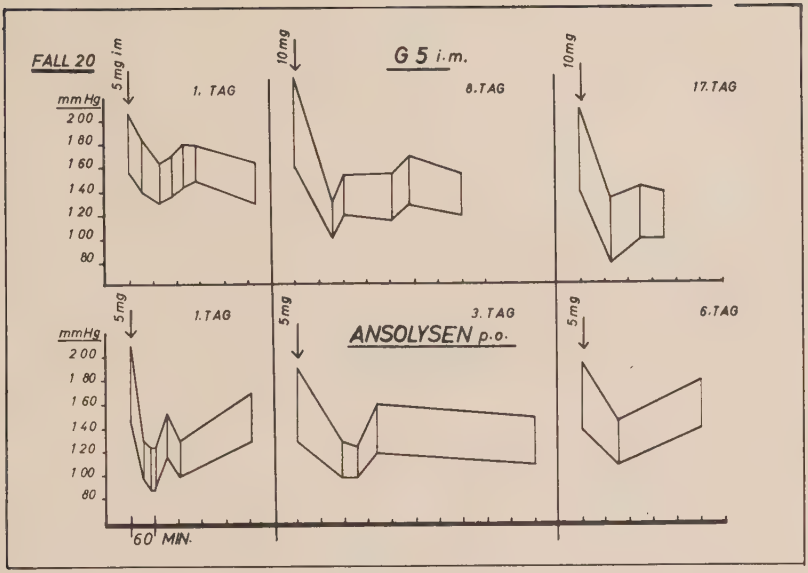
Im Gegensatz zu Ansolysen zeigt G 5 bei perorale r Applikation keine Wirksamkeit. Nach unserer Auffassung sollte eine perorale Behandlung mit Ganglienblockern grundsätzlich nicht durchgeführt werden, da durch die unkontrollierbare Resorption (gelegentliche Darmlähmung) die Wirkung nicht zu steuern ist. G o l d s m i t h berichtete über einen Todesfall infolge Ileus bei einer derartigen Behandlung, und von uns wurde ein schwerer Kollaps nach peroralen Gaben von Ansolysen gesehen (Abb. 6).

Besonders wichtig scheint uns,vor allem auch im Hinblick auf die häusliche Weiterbehandlung der Hochdruckkrankheit, dass es gelingt im Anschluss an die Vorbehandlung mit G 5 mit einem peroral zu verabreichenden Präparat - sei es Nepresol-Serpasil

oder Veratrum album - den Blutdruck auf einem angemessenen Niveau zu halten.

Zusammenfassung

Es wurden insgesamt 27 Hypertoniker mit einem neuen Pentapyrrolidinabkömmling (G 5) parenteral behandelt. In allen Fällen konnte eine signifikante Blutdrucksenkung beobachtet werden, die nach 2 Stunden am ausgeprägtesten war und etwa 5 Stunden anhielt (in einzelnen Fällen bis zu 12 Stunden). Die blutdrucksenkende Wirkung ist deutlich stärker als beim Hexamethonium und etwas schwächer als beim Ansolysen. Bei 4 malignen Hypertonien konnte mit G 5 i.m. Besserung des klinischen Befundes erreicht werden. Die Nebenwirkungen waren bei G 5 gering, während sie bei der Anwendung von Ansolysen wesentlich ausgeprägter vorhanden waren. Die perorale Verabreichung von G 5 ist wirkungslos.



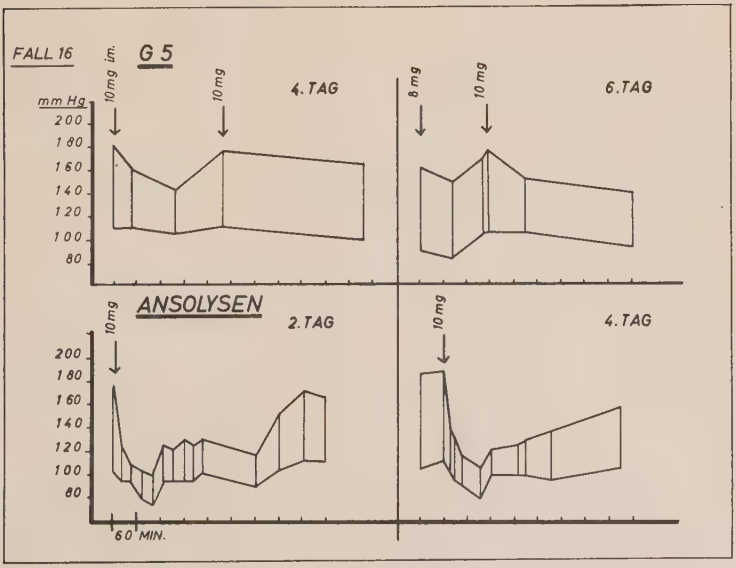


Abb. 1 und 2) Vergleich der Wirkung von G 5 und Ansolysen, jeweils beim gleichen Patienten (Fall 2o u.16).

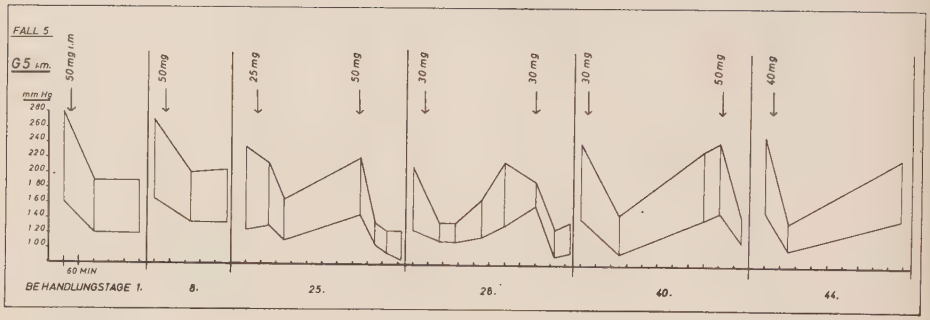


Abb. 3) Keine Toleranzsteigerung bei G 5 i.m.
Behandlungsdauer 44 Tage (Fall 5).

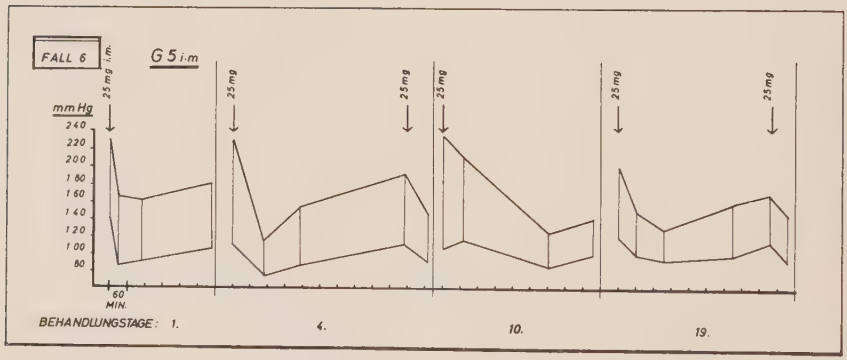


Abb. 4) Keine Toleranzsteigerung bei G 5 i.m.
Behandlungsdauer 19 Tage (Fall 6).

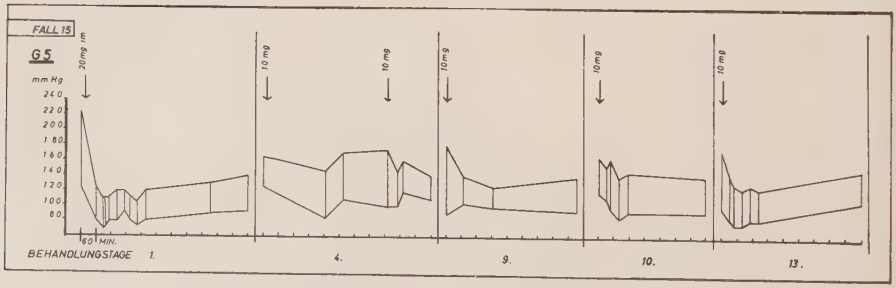


Abb. 5) Keine Toleranzsteigerung bei G 5 i.m.
Behandlungsdauer 13 Tage (Fall 15).

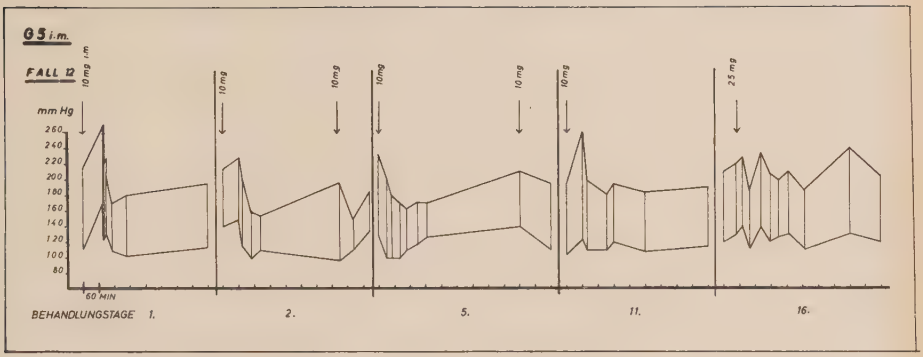


Abb. 7) Paradoxer Blutdruckanstieg unter der Behandlung mit G 5 i.m. bei einer Patientin mit diencephalem Hypertoniesyndrom (PAGE) (Fall 12).

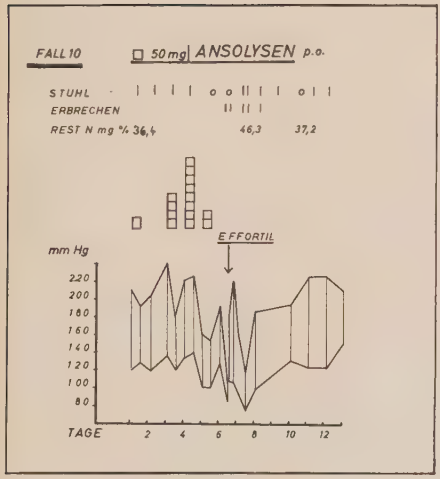


Abb. 6) Nebenwirkungen (Kollaps) bei der Behandlung mit Ansolys n-Tabletten (Fall 1o).

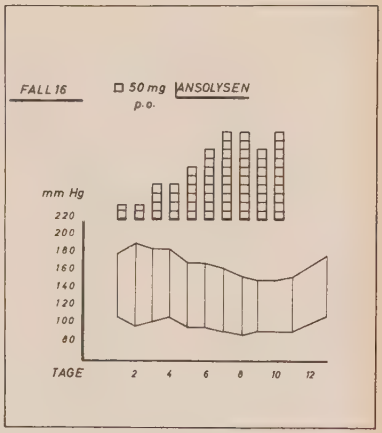


Abb. 8) Orale Wirksamkeit von Ansolysen

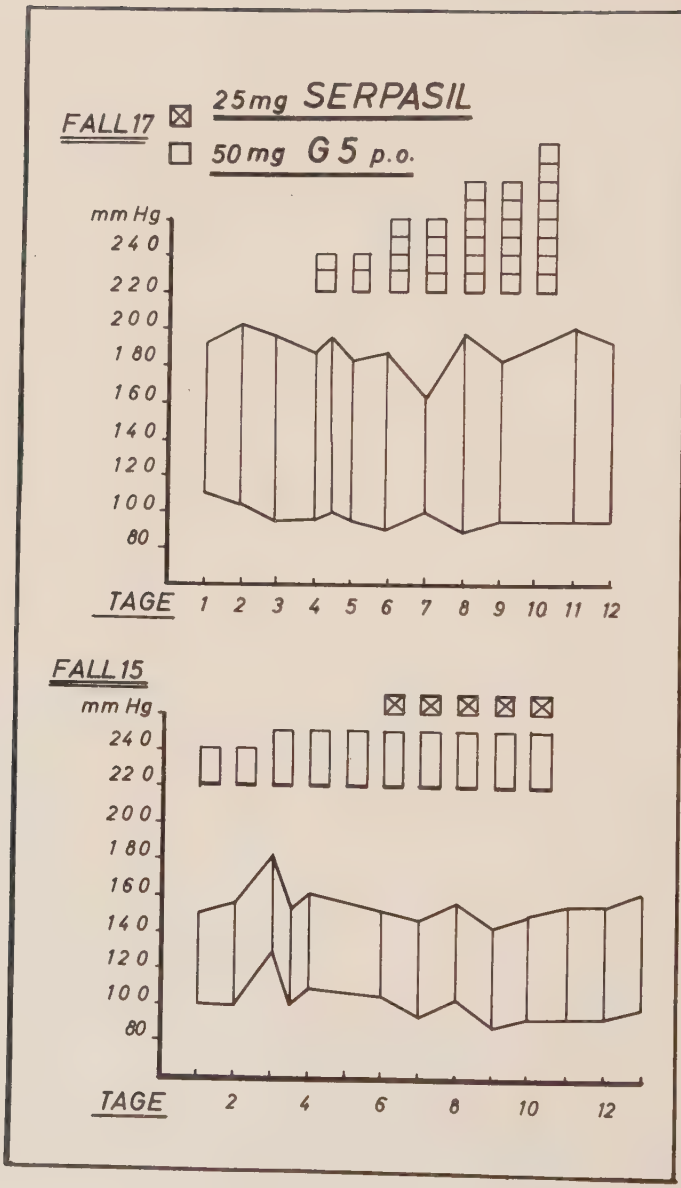


Abb. 9) Orale Wirksamkeit von G 5 und G 5 kombiniert mit Serpasil.

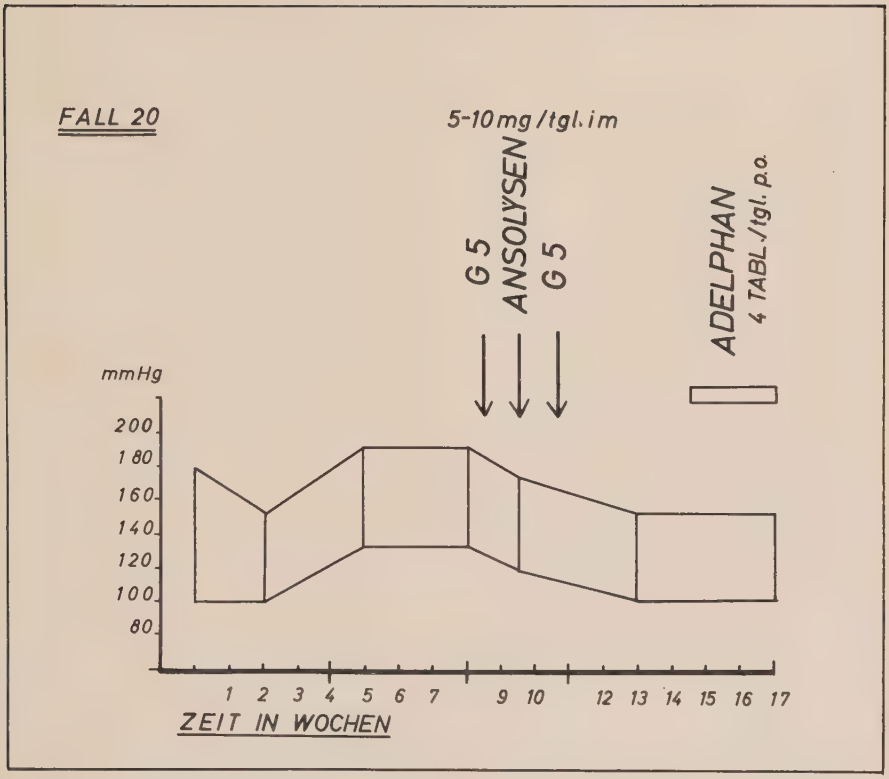


Abb. 1o) Verlauf einer nach abgeklungener Uraemie durchgeführten Behandlung mit G 5, Ansolysen und später Adelphan bei einer 3o Jahre alten Patientin mit maligner Hypertonie und chronischer Pyelonephritis.

Herrn Privatdozenten Dr. med. J. M o e l l e r bin ich für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen zu grossem Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m sage ich für die Übernahme des Korreferates meinen verbindlichsten Dank.

Literatur

BIRKHEAD, N.C. und ALLEN, E.V. — Proc.Staff.Meet.Mayo Clin.29: 489-495, 1954

FREIS, E.D.,PARTENOPE, E.A., LILIENFIELD, L.S. und ROSE, I.C. — Circulation 9: 54o-546, 1954

GIFFORD, R.W.,ALLEN, E.V. und BIRKHEAD, N.C. — Prc.Staff.Meet.Mayo Clin.29: 496-5o8, 1954

GOLDSMITH, H.J. — Brit.Med.J.Nr.4912,522-523,1955

LIBMAN, D.D., PAIN, D.L. und SLACK, L. — J.chem.Soc.23o5,1952

MAXWELL, R.D.H. und CAMPBELL,A.J.M. — Lancet 1, 455, 1953

MOELLER,J. und BEDŐ,A. — Ärztl.Wschr. 48, 1952

PAGE,I.H. und CORCORAN,A.C. — The year book publishers 1949 INC.Chicago: Arterial Hypertension

PATON, W.D.M. und ZAIMIS,E.J. — Nature, London, 162, 81o, 1949

RESTALL, P.A. und SMIRK, F.H. — New Zealand med.J.49: 2o6,195o

RØNNOV-JESSEN,V. — Lancet 1, 122, 1955

SMIRK, F.H. — Lancet 1, 457-464, 1953

SMIRK, F.H. — New Zealand med.J. 52: 325-348, 1953

SMIRK, F.H. — Die Medizinische 1955, 485-49o

THIEL,R. — Dtsch.med.Wschr. 45:1495-15oo, 195o

WIEN,R. und MASON, D.F.J. — Brit.J.Pharmakol. 8: 3o6, 1953

WIEN,R. und MASON, D.F.J. — Lancet, 1: 454, 1953

WIEN,R. und MASON, D.F.J. — Brit.J.Pharmakol. 1o: 124,1955

WIEN,R. — J.Pharmakol. 11o: 53, 1953

WILSON, C. und BYROM,F.B. — Quart.J.Med. 1o: 65-93,1941

WOLLHEIM, E. und LANGE — Dtsch.Med.Wschr. 1932, 572

WOLLHEIM, E. — Acta Med.Skand. 1937, 1

WOLLHEIM, E. — Z.klin.Med. 145: 61, 1949

L e b e n s l a u f

Ich bin am 3o. Januar 1924 als Tochter des Facharztes Dr. med. Ernst B e r g m a n n und seiner Ehefrau Käte, geb. Starcke, beide evangelischer Konfession, in Weimar geboren.

In Weimar legte ich nach 4 Grundschuljahren und 8 Oberschuljahren am 24. 2. 1942 das Abitur ab. Zum Medizinstudium wurde ich nach Ableistung eines 6 - monatigen Krankenpflegedienstes im Wintersemester 1942/43 in Jena zugelassen. Nach 4 Semestern - am 8.8. 1944 - legte ich in Jena das Physikum ab. Anschliessend wurde ich als Schwesternhelferin eingezogen und arbeitete zunächst bis Juni 1945 in verschiedenen Lazaretten, später in einer Krankenanstalt in Ostfriesland. Das klinische Studium konnte ich 1947 in Würzburg wieder aufnehmen, wo ich am 1. September 1951 das Staatsexamen abschloss. Vom 4. 12.1951 bis 4.3. 1953 arbeitete ich als Pflichtassistentin in der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg und erhielt die Vollapprobation am 4. März 1953. Seit dieser Zeit bin ich als Volontärassistentin auf Männer - und Frauenstationen der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und ausser der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Lotte Wiegand geb. Bergmann.

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLOPPSTEINSTR. 3